INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº53

BUSCA REALIZADA EM 17 DE JUNHO DE 2020

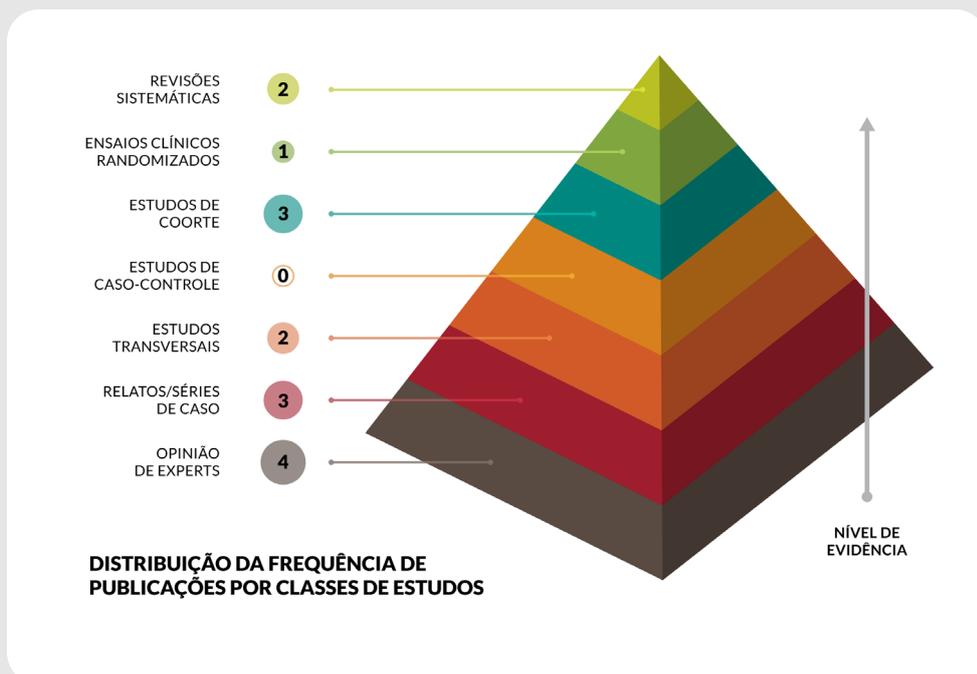
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 15 ARTIGOS

Não houve atualização na base *ClinicalTrials.gov*. A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

VACINA BCG

ESTUDO OBSERVACIONAL ECOLÓGICO \ TAIWAN

Este estudo teve como objetivo investigar a possível correlação entre a vacinação com BCG (Bacille Calmette-Guerin) e a taxa de morbimortalidade/recuperação associada à infecção por SARS-CoV-2. Para tal, foram avaliados e comparados os dados referentes aos casos confirmados de COVID-19, óbitos, recuperações e população geral de países com programa de vacinação BCG atual (PCVA) versus países sem programa de vacinação BCG atual (PSVA). Para obter comparações significativas entre as taxas de mortalidade e recuperação, foram selecionados apenas países com mais de 200 casos confirmados de COVID-19. A regressão de Poisson e a regressão logística foram usadas para explorar a relação entre a vacinação BCG e as taxas de morbidade, mortalidade e recuperação. Entre os 158 países selecionados, 141 países possuíam informações disponíveis sobre a vacinação BCG. Como resultado, foi observado que a razão das taxas (Rates ratio [RR]), ou intensidade de casos confirmados de COVID-19 para PCVA versus PSVA foi de 0,135 (com IC 95% = (0,135–0,136)). Em outras palavras, após ajuste do efeito do tamanho da população, a taxa (intensidade) de casos confirmados de COVID-19 para os países com vacinação BCG atual foi de 86,5% = (1–0.135), significativamente menor do que os países sem vacinação BCG atual (valor de $p < 0,001$). Considerando os efeitos da economia de cada país nas análises, a razão de taxas ajustadas dos casos confirmados de COVID-19 para PCVA versus PSVA foi de 0,339 (com IC95% = (0,338–0,340)). Ou seja, a taxa (intensidade) de casos confirmados de COVID-19 para os países com vacinação BCG atual foi 66,1% significativamente menor do que os países sem vacinação BCG atual (valor de $p < 0,001$), após o ajuste dos efeitos adicionais de status econômico dos países. Além disso, o ***odds ratio*** (OR) ajustado de morte e recuperação após infecção por SARS-CoV-2 para PCVA *vs.* PSVA foi de 0,258 (com IC95% = (0,254–0,261)) e 2,151 (com IC95% = (2.140–2.163)), respectivamente. Segundo os autores, os dados deste estudo mostram que a vacina BCG pode fornecer proteção contra a COVID-19, com consequente menor infecção e mortes por COVID-19 e recuperação mais rápida. Por fim, sugerem que a vacina BCG pode preencher a lacuna existente, antes que uma vacina específica contra COVID-19 seja desenvolvida, mas alertam que essa hipótese precisa ser testada em ensaios clínicos randomizados rigorosos.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos ecológicos. Em leitura crítica, foi observado que, embora os autores tenham considerado o tamanho populacional e o efeito da economia de cada país nas análises dos dados (análises ajustadas), existem outros fatores de confusão que não foram considerados, como, por exemplo, as diferenças demográficas e genéticas das populações, a carga da doença em diferentes locais, as intervenções de prevenção, como distanciamento social, quarentena e auto-isolamento em diferentes países, a diferença na taxa de notificação e taxas de teste para infecções por SARS-CoV-2 e o estágio da pandemia em cada país. Alerta-se que a força das evidências de estudos ecológicos é limitada. Dessa forma, recomenda-se cautela na interpretação desses achados, até que resultados de estudos clínicos controlados estejam disponíveis.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ DIVERSOS PAÍSES

Trata-se de documento institucional da Organização Mundial da Saúde com levantamento de vacinas em desenvolvimento para a COVID-19. Atualmente, existem 11 vacinas em fase clínica de desenvolvimento e 128 em fase pré-clínica. Uma vacina está em fase 2b/3, a ChAdOx1-S da *University of Oxford/AstraZeneca*. As seguintes vacinas estão em fase 1 e 2: Vetor de adenovírus tipo 5 da *CanSino Biological Inc*./Intituto de Biotecnologia de Pequim; mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Sinopharm; Inativada com adjuvante de vacinas Alum do Sinovac; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Inativada do *Institute of Medical Biology*, *Chinese Academy of Medical Sciences*; *DNA plasmid vaccine with electroporation da Inovio Pharmaceuticals*; *saRNA da Imperial College London*.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA 2

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ BRASIL

Nesta revisão, os autores procuraram, sistematicamente, identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis (até 13/05/20) sobre a eficácia, a segurança e o prognóstico associado ao uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e dos bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRA) por pacientes com COVID-19. Após o processo de seleção, 61 estudos foram incluídos: 23 estudos concluídos (11 publicados e 12 *pre-print*) e 38 estudos clínicos em andamento. Houve heterogeneidade entre os estudos para os principais desfechos avaliados, mostrando tanto não associação quanto redução de mortalidade, desenvolvimento de doença grave e hospitalização de pacientes com COVID-19, sob terapia com IECA ou BRA. Os estudos incluídos têm risco de viés moderado a alto e amostra pequena, fatores que contribuíram para que a certeza na evidência fosse muito baixa. Segundo os autores, esta revisão sistemática rápida identificou 23 estudos com dados disponíveis, com qualidade metodológica limitada, que avaliaram os efeitos de BRA e iECA na infecção por SARS-CoV-2, predominantemente em pacientes com hipertensão pré-existente. Informam que os resultados são incipientes e frágeis, embora mostrem uma tendência de que a exposição a estes medicamentos seja um fator protetor (melhor prognóstico) em pessoas hipertensas e com COVID-19. Alertam que ainda são necessários dados confiáveis de eficácia e segurança do uso desses medicamentos como alternativa terapêutica em pacientes com COVID-19. Por fim, sugerem que os resultados dos 38 estudos em andamento possam ratificar, complementar ou modificar esta conclusão.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* 13/16 critérios foram atendidos. Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. A seleção dos estudos não foi feita em duplicata. Não ficou claro se os autores da revisão executaram a extração dos dados em duplicata.

HEPARINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *BRASIL*

O objetivo do estudo foi sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança da heparina no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Após o processo de seleção, foram identificadas: quatro coortes históricas e dezenove ensaios clínicos em andamento. Na comparação [heparina + terapia de suporte] versus [terapia de suporte], havia dois estudos [Liu 2020; Shi 2020] com heterogeneidade clínica e metodológica importante. Quanto ao tempo de hospitalização, o estudo de Shi 2020 não identificou diferença entre o grupo com e sem heparina (p = 0,41). Quanto à negativação da carga viral, Shi 2020 não identificou diferença entre o grupo com e sem heparina (p = 0,46). A respeito dos exames laboratoriais gerais, Shi 2020 identificou uma redução das concentrações de dímero D, IL-6 e linfócitos no grupo exposto à heparina. Com relação a eventos adversos, Liu 2020 avaliou a plaquetopenia associada a exposição à heparina entre participantes internados em UTI, mas não entre participantes internados em outras unidades. Na comparação [heparina + antiviral + terapia de suporte] versus [antiviral + terapia de suporte], foi identificado Tang 2020b, com 449 participantes. Este estudo não identificou diferenças na mortalidade entre o grupo com e sem heparina (RR: 1,22; IC 95%: 0,90 a 1,66). Na comparação [heparina em dose terapêutica] versus [dose profilática], foi identificado o estudo de Trinh 2020, com 244 participantes. A mortalidade aos 35 dias foi menor no grupo heparina em dose terapêutica tanto na análise primária (RR: 0,49; IC 95%: 0,40 a 0,60) quanto após ajustes para fatores confundidores (RR: 0,58; IC 95%: 0,47 a 0,72). O tempo de internação em UTI foi maior no grupo heparina em dose terapêutica (DM: 7,20; IC 95%: 5,26 a 9,14; p < 0,001), assim como o tempo de hospitalização (DM: 7,60; IC 95%: 5,35 a 9,85; p < 0,001). Não foi identificada diferença estatística entre a heparina em dose terapêutica ou profilática quanto à frequência dos eventos adversos. As coortes foram avaliadas com a ferramenta ROBINS-I e foram consideradas com risco crítico de viés. A certeza da evidência foi muito baixa para todos os desfechos incluídos. Os autores concluíram que, considerando a limitação metodológica destes estudos e a imprecisão dos resultados, nenhuma estimativa sobre a eficácia e a segurança da heparina pode ser assumida. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 12 de 16 critérios foram atendidos, e 3 não foram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. A limitação do estudo foi não declarar se a extração de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes.

DISQUE SAÚDE 136

LINCOCIN E AZITRO

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *TURQUIA*

Neste estudo os autores buscaram avaliar a eficácia do LINCOCIN® (Lincomicina - LCN) e AZITRO® (azitromicina - AZT) no tratamento da pneumonia associada à COVID-19. Um total de 24 pacientes hospitalizados com idade entre 30–80 anos que foram internados em um único hospital entre fevereiro e março de 2020 foi incluído no estudo. Os pacientes receberam LINCOCIN® 600 mg por via intravenosa duas vezes ao dia por 5 dias ou AZITRO® 500 mg por via oral no primeiro dia e 250 mg nos dias 2–5. No sexto dia após o início do tratamento, os achados da PCR de lavado broncoalveolar foram comparados. A idade média foi de 58,4 ± 15,4 anos no grupo LCN e de 59,1 ± 16,6 anos no grupo AZT, 66,7% eram do sexo masculino do grupo LCN e 58,3% no grupo AZT. Não houve diferenças estatísticas em termos de idade e sexo entre os grupos. Foi observado um resultado negativo da PCR broncoalveolar em 83,3% dos pacientes no grupo LCN e 33,3% no grupo AZT ($p < 0,05$). Os autores concluem que o uso do LINCOCIN® pode ser mais apropriado no tratamento da pneumonia associada à COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, o estudo tem alto risco de viés. O viés de seleção é baixo, pois os pacientes foram aleatorizados por números em computador. Não houve ocultação da alocação, por ser um ensaio aberto. Pelo mesmo motivo, o estudo apresenta alto risco de viés de performance e de detecção. Este estudo apresenta baixo risco de viés de atrito. Outras fontes de viés não foram relatadas. Além disso, deve-se apontar que o tamanho do *n* amostral é muito baixo para que uma conclusão possa ser efetivamente tomada.

INTERFERON β-1A

COORTE \ *IRÃ*

Nesta coorte prospectiva, os autores avaliaram os desfechos clínicos de 20 pacientes diagnosticados com COVID-19, tratados com interferon (IFN) β-1a. Além do tratamento com IFN-β-1a, por via subcutânea (44 µg, equivalente a 12 milhões de unidades internacionais) de dois em dois dias, os pacientes receberam simultaneamente, durante dez dias, o regime antiviral convencional de hidroxicloroquina (200 mg, por via oral, duas vezes ao dia) e lopinavir/ritonavir (200/50 mg, por via oral, dois comprimidos, quatro vezes ao dia) por 5 dias. A idade média dos pacientes foi de 58,55 ± 13,43 anos. A maioria dos pacientes eram homens (80%). Hipertensão (20%), doenças pulmonares crônicas (15%) e doenças cardíacas crônicas (15%) foram as comorbidades mais relatadas pelos pacientes. O tempo de início dos sintomas até a hospitalização foi de 6,5 ± 2,8 dias. Os resultados revelaram que 15 (75%) pacientes apresentaram febre, 16 (80%) pacientes apresentaram tosse e 17 (85%) pacientes apresentaram falta de ar. A febre foi controlada em todos os pacientes com oito dias de tratamento. No entanto, tosse, dispneia, mialgia e mal-estar ainda persistiam em alguns pacientes. O tempo médio de internação foi de 16,8 ± 3,4 dias (min., 14 dias; máx., 25 dias). Não houve mortes ou reações adversas relacionadas aos medicamentos no período de 14 dias. O estudo de depuração virológica mostrou que todos os pacientes apresentaram

RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, na admissão. No quinto dia, 14 pacientes (70%) apresentaram amostras positivas de RT-PCR e no décimo dia, apenas dois pacientes ainda apresentavam resultados positivo no exame de RT-PCR. Os autores concluem que os resultados apresentados neste estudo, embora apoiem o uso do IFN β-1a no tratamento da COVID-19, devem ser interpretados com cautela e que avaliações mais robustas são necessárias para confirmar a sua eficácia e segurança.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 3 de 11 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo foi a falta de um grupo controlador. Fatores de confusão não foram notados pelos autores. Além disso, os mesmos relatam não conseguir mensurar o efeito de cada terapia administrada no tratamento dos pacientes.

MAVRILIMUMABE

COORTE \ *ITÁLIA*

Nesta coorte prospectiva, os autores avaliaram o desfecho clínico de pacientes com COVID-19 que fizeram uso de mavrilimumabe (MVM). Um grupo de 13 pacientes não ventilados mecanicamente [mediana de idade de 57 anos (IQR 52–58), 12 homens (92%)] recebeu uma dose de MVM (6 mg /kg) simultaneamente ao tratamento padrão [hidroxicloroquina oral (200 mg, duas vezes ao dia), azitromicina intravenosa (500 mg, uma vez ao dia) e lopinavir/ritonavir oral (400 mg e 100 mg, respectivamente, duas vezes ao dia) e um grupo controle com 26 pacientes [mediana de idade de 60 anos (IQR 53-67), 17 homens (65%)] recebeu apenas o tratamento padrão. Durante o acompanhamento de 28 dias, nenhum paciente do grupo MVM morreu, enquanto sete (27%) pacientes no grupo controle morreram (p = 0,086). No dia 28, todos os pacientes do grupo MVM e 17 (65%) pacientes do grupo controle apresentaram melhora clínica (p = 0,030), com melhora precoce do grupo MVM em comparação ao grupo controle [tempo médio para melhora de 8 dias (IQR 5 a 11) versus 19 dias (11 a > 28), p < 0,001]. No dia 28, um (8%) paciente no grupo MVM evoluiu para ventilação mecânica em comparação com nove (35%) pacientes no grupo controle que evoluíram para ventilação mecânica ou morreram (p = 0,14). No dia 14, a febre estava controlada em dez (91%) dos 11 pacientes do grupo MVM, em comparação com 11 (61%) dos 18 pacientes do grupo controle (p = 0,18). A resolução da febre foi mais rápida no grupo MVM versus controles [mediana de tempo para resolução de 1 dia (IQR 1 a 2) versus 7 dias (3 a > 14), p = 0,0093]. Além disso, o MVM foi bem tolerado, sem reações à infusão. Os autores concluem que esta foi a primeira evidência de MVM no tratamento da COVID-19 e que mais estudos serão necessários para confirmar sua eficácia e segurança.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não identificaram fatores de confusão no estudo. Outra limitação foi o tamanho amostral. De acordo com os autores, novos estudos são necessários para confirmar a eficácia do MVM no tratamento da COVID-19, no entanto, os controles devem receber placebo, ao invés do tratamento padrão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

TOCILIZUMABE

TRANSVERSAL \ *ESPANHA*

Neste estudo os autores buscaram avaliar qual é o melhor período para administração de tocilizumabe para o tratamento da pneumonia e síndrome de desconforto respiratório induzida pela tempestade de citocinas, que ocorre na COVID-19. O tratamento padrão incluiu lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina ou cloroquina, doxiciclina ou azitromicina, heparina de baixo peso molecular, ciclosporina, n-acetilcisteína, corticosteroides em pulsoterapia e, em alguns casos, interferon beta 1-b. Uma dose única de 400–600 mg foi administrada por via intravenosa. O desfecho avaliado foi intubação ou morte após 24 horas de sua administração. Um total de 186 pacientes foram incluídos. A idade média foi de 65 anos, 68% eram do sexo masculino e 68% dos casos possuíam pelo menos uma comorbidade. No momento da administração de tocilizumabe, 114 (61%) pacientes necessitaram de suporte com oxigênio com $FiO_2 \geq 0{,}5\%$ e 72 (39%) com $FiO_2 < 0{,}5\%$. Os valores laboratoriais antes da administração de tocilizumabe mostraram elevação acentuada de ferritina, interleucina-6 e proteína C reativa, dímero D e baixa contagem absoluta de linfócitos. A administração precoce de tocilizumabe, quando a necessidade de suporte de oxigênio ainda estava abaixo de $FiO_2 \leq 0{,}5\%$, foi significativamente mais eficaz do que em estágios avançados ($FiO_2 > 0{,}5\%$), levando a menor incidência de intubação ou morte (13% *vs.* 37%, respectivamente, $p < 0{,}001$). Os autores concluem que o potencial benefício do tocilizumabe ocorre quando este é administrado no início da doença, quando o comprometimento respiratório ainda não é muito grave, antes da necessidade de um alto suporte de oxigênio.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6/8 critérios foram contemplados. Como limitação, os autores não identificaram os possíveis fatores de confusão e, por isso, não utilizaram nenhuma estratégia para lidar com estes. Ressalta-se também que se trata de um estudo observacional retrospectivo, com ausência de grupo controle. Além disso, como a decisão de administrar o tocilizumabe foi tomada pela equipe médica responsável por cada paciente, o estado clínico dos pacientes e o momento da administração do medicamento após o início dos sintomas da COVID-19 foram variáveis.

INTERFERON α-2B, ANTIBIÓTICOS E MEDICINA TRADICIONAL CHINESA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Neste estudo, os autores relatam o caso de um paciente de 29 anos, receptor de um rim transplantado em 2010, que foi diagnosticado com COVID-19. Desde o transplante, o paciente faz uso de micofenolato de mofetila (MMF) e metilprednisolona. No dia 20 de janeiro, o paciente deu entrada no hospital com febre (37,3 °C) e tosse seca. Durante seis dias, ele recebeu tratamento com moxifloxacina e oseltamivir por causa da febre. No entanto, a febre persistiu com a temperatura corporal variando de 37,6 °C a 38,8 °C, juntamente com tosse frequente e falta de ar. No dia 26 de

janeiro, a terapia com MMF foi interrompida e o paciente passou a receber injeções intravenosas de ceftazidima (2,0 g, duas vezes por dia), moxifloxacina (0,4 g, uma vez por dia) e inalação de interferon ?-2b (5,0 milhões de unidades, duas vezes por dia). Também foi iniciado um tratamento com fármacos da medicina tradicional chinesa. A partir do dia 5 de fevereiro, o paciente se sentiu melhor, a febre diminuiu (37,3 °C para 36,5 °C), a saturação de oxigênio se encontrava em torno de 95% e falta de ar desapareceu. Devido à persistência da tosse seca, o paciente permaneceu em tratamento com ceftazidima, moxifloxacina, interferon α-2b e fármacos da medicina tradicional chinesa por mais oito dias, quando todos os sintomas relacionados à COVID-19 desapareceram. Nesse momento, os antibióticos e o interferon foram suspensos e o paciente seguiu sendo medicado apenas com medicina tradicional chinesa. O paciente recebeu alta hospitalar no dia 23 de fevereiro. Os autores concluem que este foi um relato único e que os resultados não devem ser extrapolados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Nenhum efeito adverso foi relatado pelos autores, apesar das várias terapias administradas no paciente. Como mencionado pelos autores, esse relato não deve ser extrapolado.

LOPINAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA E INTERFERON β-1B

RELATO DE CASO \ COREIA

Trata-se do relato de cinco casos com pneumonia grave por COVID-19 que melhoraram com terapia tripla combinada de lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina e interferon β-1b. Ao total foram quatro homens e uma mulher que deram entrada com sintomas e alterações pulmonares características da COVID-19, como lesões com opacidades em vidro fosco, presença de febre e redução da saturação de oxigênio. Em todos os casos, a combinação antiviral tripla foi iniciada imediatamente após a internação e quatro casos fizeram uso de metilprednisolona (0,5-2 mg/kg/d). Os sintomas dos pacientes que melhoraram, com mediana de 11 dias (7 a 15 dias) após a internação, que durou por mediana de 32 dias (16 a 41 dias) até cumprirem os critérios de alta, com 2 resultados consecutivos negativos de RT-PCR para SARS-CoV-2. O tratamento foi interrompido temporariamente em dois casos devido ao aumento das concentrações de enzimas hepáticas e um paciente desenvolveu erupção cutânea no final do tratamento. Os autores concluem que a terapia combinada antiviral tripla é uma opção para alguns casos graves de pneumonia por COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 4/8 critérios foram contemplados. Não foram claramente descritas: as características demográficas dos pacientes, os testes diagnósticos realizados, a intervenção (a dose dos antivirais apresentadas por este relato não foi descrita) e os autores não mencionam uma lição aprendida com esses relatos.

ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo, os autores descrevem suas experiências com a utilização da terapia com óxido nítrico inalatório (iNO) em pacientes com COVID-19, em respiração espontânea. Foram identificados pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, não intubados, que receberam terapia com iNO (dose de 30 partes por milhão e duração média da terapia de 2,1 dias). A razão estimada de SpO2/FiO2 (SF) foi utilizada para avaliar a oxigenação. Trinta e nove pacientes com COVID-19, em respiração espontânea, foram tratados com iNO. A idade média dos pacientes foi de 61 anos, com um índice de massa corporal (IMC) médio de 33. Do total, 22 pacientes (56,4%) eram homens, 18 (46,2%) hispânicos e 24 (61,5%) apresentavam uma condição cardíaca pré-existente. Dos 39 pacientes, 24 necessitaram de internação em UTI. Vinte tiveram alta, 9 foram a óbito e o restante dos pacientes estava hospitalizado no momento da análise. O tratamento também incluiu terapia imunomoduladora com um antagonista do receptor de IL6 (34 pacientes; 87,2%), hidroxicloroquina (24 pacientes; 61,5%), azitromicina (21 pacientes; 53,9%) e manobras de posição prona realizadas espontaneamente (23 pacientes; 59%). Um total de 21 pacientes (53,9%) não necessitou de ventilação mecânica invasiva após o tratamento com iNO. Desses, 20 receberam alta e um foi a óbito. A mediana da razão SF, antes do início do iNO, foi semelhante entre os 21 pacientes não intubados (SF: 108) e os 18 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica (SF: 113). A mediana das concentrações de ferritina (intubados: 1002 ng/mL, não intubados: 625 ng/mL; $p = 0,38$) e D-dímero (intubados: 566 ng/mL, não intubados: 596 ng/mL; $p = 0,38$) foram comparáveis entre os dois grupos, enquanto os níveis de proteína C reativa (PCR) avaliados antes da terapia com iNO foram significativamente maiores nos pacientes intubados (intubados: 122,9 mg/L, não intubados: 48,3 mg/L; $p = 0,0108$). Após a terapia com iNO, a relação SF melhorou nos 21 pacientes não intubados, com mediana de 54,9 (p = 0,0078). A PCR e a ferritina não se alteraram significativamente após o tratamento com o iNO, embora os níveis de dímero D tenham aumentado em 25 pacientes (64,1%), com uma alteração mediana de 115 ng/ml (p = 0,0052). Apesar dos achados sugerirem que o iNO pode ser preventivo na progressão da insuficiência respiratória hipóxica, ensaios clínicos randomizados são necessários para esclarecer o potencial dessa terapia.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 4/8 critérios foram contemplados. Não foram claramente descritas: as características demográficas dos pacientes, os testes diagnósticos realizados, a intervenção (a dose dos antivirais apresentadas por este relato não foi descrita) e os autores não mencionam uma lição aprendida com esses relatos.

ANTIVIRAIS E ANTIMALÁRICOS

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

O objetivo dos autores neste estudo é avaliar as características fundamentais dos ensaios clínicos de intervenção sobre a COVID-19 registrados na plataforma de registro de ensaios clínicos da China (ChiCTR) e no ClinicalTrials.gov. Os pontos avaliados nos estudos clínicos foram: desenhos do estudo,

amostras, desfechos primários e medidas de intervenção. Foram registrados um total de 429 ensaios clínicos referentes à COVID-19 (359 no ChiCTR e 70 no ClinicalTrials.gov). Dos 429 estudos, excluíram-se 127 observacionais e 40 em ciências básicas, epidemiologia, serviços de saúde, prevenção, prognóstico, diagnóstico e estudos de tratamento. No total, foram recuperados 262 ensaios clínicos definidos como intervenção. O desenho do estudo: no total, 181 (69,1%) envolveram dois grupos, 200 (76,3%) ensaios paralelos e randomizados; 21 (8,0%) paralelo não randomizados e 41 (15,6%) estudos de grupo único. Os ensaios clínicos, de acordo com o tipo de cegamento: 24 (9,2%) estudos são duplo-cego; 12 (4,6%) estudos são cegos; 96 (36,6%) estudos são abertos e 130 (49,6%) não descritos. Ademais, em 60,3% de ensaios clínicos incluídos, o número de pacientes avaliados nestes estudos foram ?100 participantes. Os estudos avaliaram como desfecho primário: Sessenta (22,9%) consideraram a melhora dos sintomas e 43 (16,4%) consideraram a taxa ou o tempo em que os indivíduos se tornaram livres do vírus. Dos 262 estudos de intervenção, drogas químicas e produtos biológicos foram estudados em 105 (40,1%), dos quais medicamentos antivirais representaram 15,3% e medicamentos antimaláricos representaram 8,4%. Os autores concluem que os resultados do seu estudo orientarão futuros ensaios clínicos sobre a COVID-19 em outros países.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, o artigo descreve de forma detalhada sobre os objetivos, a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade dos estudos incluídos, bem como exploram o delineamento destes estudos e desfechos avaliados. Algumas limitações foram apontadas pelo próprio autor: a não inclusão dos desfechos dos ensaios clínicos incluídos, somente avaliação desses estudos em sua metodologia; muitos dos ensaios clínicos possuem um número alvo de pacientes alto, logo, com a diminuição da incidência da doença na China, muitos estudos não atingirão seu alvo.

BARICITINIBE

REVISÃO NARRATIVA \ CANADÁ

Os agentes que inibem os componentes da cascata pró-inflamatória têm despertado interesse como possíveis opções de tratamento e, ao amenizar o processo inflamatório, poderia melhorar os desfechos clínicos. O baricitinibe é um inibidor reversível da enzima Janus Quinase (JAK) que interrompe a sinalização de múltiplas citocinas envolvidas na imunopatologia da COVID-19, aprovado em mais de 65 países para o tratamento de adultos com artrite reumatoide (AR) moderada a grave. Em estudos *in silico* e *in vitro*, demonstraram que este medicamento pode ter efeitos antivirais, direcionando fatores que dificultam a entrada do vírus na célula e agindo na regulação da enzima conversora de angiotensina-2. Há estudos clínicos em andamento a fim de avaliar o uso de baricitinibe na COVID-19, embora os autores descrevam limitações importantes nestes estudos tais como: a ausência de um grupo controle, aleatoriedade na alocação dos grupos dos estudos, pequeno tamanho amostral. Além disso, o uso de antivirais e adjuvantes concomitantes é um importante fator de confusão para a interpretação dos resultados dos estudos. Desta forma, não há resultados conclusivos quanto à

segurança do uso de baricitinibe na COVID-19. Os eventos adversos mais comuns encontrados foram: infecção do trato respiratório superior (14–22%), dor de cabeça (11–24%) e nasofaringite (11–18%). Além disso, os pacientes com a COVID-19 são caracterizados pela presença de eventos tromboembólicos e, ao usar baricitinibe, aumenta o risco destes eventos. Na fisiopatologia da COVID-19 com sepse e imunodeficiência relativa, é difícil a avaliação se a resposta dominante é pró ou anti-inflamatória. Sendo assim, o uso no momento certo de drogas imunossupressoras, como o baricitinibe, se torna um desafio. Os autores concluem que o ponto chave atual do tratamento da COVID-19 é equilibrar os riscos e benefícios em potenciais das imunoterapias. Eles apontam sobre a importância de classificar e monitorar o status imunológico geral dos pacientes, a fim de orientar o uso apropriado de drogas como o baricitinibe.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Revisão bem conduzida, em que os autores trazem uma descrição detalhada sobre a farmacodinâmica, farmacocinética, segurança e as interações medicamentosas desse medicamento, de forma ampla e conceitual. Ademais, discorreu sobre os estudos clínicos com o uso do baricitinibe na COVID-19, a discussão das fragilidades destes estudo e o impacto sobre o efeito dessas fragilidades no grau de evidência dos desfechos.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *NÃO IDENTIFICADO*

Grandes ensaios internacionais foram lançados para avaliar a eficácia da hidroxicloroquina. Um deles é o SOLIDARITY da OMS, que compara quatro tratamentos com o tratamento padrão em pacientes com COVID-19. Outro é o RECOVERY, da Universidade de Oxford, cujo objetivo é avaliar seis tratamentos, incluindo a hidroxicloroquina. Em 22 de maio, o Lancet publicou um estudo alegando que pacientes com COVID-19 tratados com cloroquina/hidroxicloroquina (com ou sem macrolídeo) corriam maior risco de morrer e sofrer arritmias cardíacas do que aqueles que não receberam os medicamentos. Três dias depois a OMS interrompeu o braço da hidroxicloroquina do SOLIDARITY. Especialistas apontaram vários problemas no estudo. Os mesmos autores também publicaram um estudo no *New England Journal of Medicine* (NEJM) relatando que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina não estavam associados a um maior risco de dano em pacientes com COVID-19. Os estudos foram retirados das bases. A OMS, então, reiniciou seu estudo. No dia seguinte ao reinício, a equipe que liderou o julgamento de dados do RECOVERY anunciou que encerraria seu braço de hidroxicloroquina. Concluiu que o medicamento não apresentava benefício clínico para pacientes hospitalizados com COVID-19. Neste caso, a OMS declarou que aguardaria a análise dos resultados finais. Outros estudos também estão revendo o uso da hidroxicloroquina. Pesquisador chefe do REMAP-CAP (Reino Unido), um ensaio internacional que analisou a hidroxicloroquina para pacientes graves, comunicou que suspendeu o recrutamento para o braço da hidroxicloroquina. Embora pareça que a hidroxicloroquina não seja eficaz para pacientes em tratamento hospitalar, ela ainda está sendo investigada para prevenção como no estudo PRINCIPIO,

da Universidade de Oxford. Um estudo do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA e o estudo HERO estão avaliando se o uso de hidroxicloroquina pode reduzir a doença, sintomática e assintomática, em profissionais de saúde. Enquanto este artigo estava sendo escrito, outro estudo da NEJM com 821 participantes relatou que a hidroxicloroquina era ineficaz como profilaxia pós-exposição. Mesmo assim, o pesquisador responsável pelo estudo HERO declarou: Esperamos que nosso resultado mostre um benefício em termos de prevenção. Nós estamos mantendo o curso. Este não é o fim da linha para esta droga.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação metodológica *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. A área de expertise da autora não está descrita no artigo. Perante as incertezas e controvérsias dos últimos resultados de estudos com a hidroxicloroquina a autora traz, em uma linha tempo, os principais acontecimentos científicos ocorridos nesse período e faz uma reflexão sobre o que o futuro reserva para a hidroxicloroquina.

LOPINAVIR/RITONAVIR OU HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *COREIA DO SUL*

A eficácia do uso de lopinavir/ritonavir ou da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19 continua em investigação. Foi realizado um estudo de único centro na Coreia do Sul, retrospectivo, com pacientes que foram tratados com lopinavir/ritonavir (L/R) ou com hidroxicloroquina (HCQ) entre os dias 17 de fevereiro e 31 de março de 2020. Os desfechos avaliados neste estudo foram primário: tempo para conversão viral negativa de RNA (definido como a presença de dois resultados negativos e consecutivos de RT-PCR, com pelo menos 24 horas de intervalo), secundário: tempo para ocorrer a melhora clínica (interrupção do suporte de oxigênio ou resolução de sintomas respiratórios como tosse e/ou escarro e normalização da temperatura corporal abaixo de 37,5 °C), bem como desfechos de segurança, durante 6 semanas de acompanhamento. Todos os pacientes tiveram teste positivo para infecção por SARS-CoV-2 por RT-PCR. A dose administrada nos pacientes de lopinavir/ritonavir foi de 400 e 100 mg, respectivamente, 2x/dia e hidroxicloroquina 400 mg, 1x/dia. Foram identificados 123 pacientes, embora 31 pacientes, excluídos. Dos 65 pacientes incluídos no estudo, 31 foram tratados com lopinavir/ritonavir e 34 tratados com HCQ. A idade média foi de 64,3 anos e 38,5% eram homens. A duração média dos sintomas antes do tratamento foi de 7 dias e 26 pacientes (40%) necessitaram de suporte de oxigênio no início do estudo. Os pacientes tratados com L/R tiveram um tempo menor, com significância estatística, para conversão negativa de RNA viral do que aqueles tratados com hidroxicloroquina (mediana, 21 dias *vs.* 28 dias). Não foi observada diferença significativa entre os grupos L/R versus grupo HCQ quanto ao intervalo de tempo decorrido até a melhora clínica (mediana, 18 dias *vs.* 21 dias). Quanto aos desfechos de segurança, a linfopenia e a hiperbilirrubinemia foram mais frequentes em pacientes tratados com L/R, quando comparado ao grupo tratado com HCQ. Os autores concluem que uso de L/R foi associado a um melhor resultado em termos de depuração viral do que o uso de HCQ em pacientes com a COVID-19, entretanto não houve benefício significativo em termos de respostas clínicas.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9/11 critérios foram atendidos. As fragilidades observadas no estudo foram o estudo ser de centro único e retrospectivo, resguardando limitações. Sendo um estudo retrospectivo, as características basais dos pacientes incluídos não estavam perfeitamente equilibradas entre os grupos avaliados. Foram identificados fatores de confusão, um deles é que os pacientes tratados com lopinavir-ritonavir eram mais propensos a ter pneumonia confirmada na tomografia computadorizada do tórax e, portanto, necessitavam de taxas mais altas de suporte de oxigênio e mais frequentemente se queixavam de dispneia. Os achados deste estudo devem ser apoiados e confirmados com ensaios clínicos randomizados, controlados e multicêntricos.

REFERÊNCIAS

1. Chang C-H, Chang Y-C. **Explore the Possible Impact of BCG Vaccination Policy on the Morbidity, Mortality, and Recovery Rates due to COVID-19 Infection**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.14.20131268
2. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 16 June 2020**. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 17/06/2020.
3. Brito GV, Medeiros FC, Matuoka JY, *et al.* **Eficácia, segurança e prognóstico associados ao uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e Bloqueadores do Receptor de Angiotensina 2 (BRA) para COVID-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/06/17/inibidores-da-enzima-conversora-de-angiotensina-ieca-e-bloqueadores-do-receptor-de-angiotensina-2-bra-para-covid-19-revisao-sistematica-rapida/. Acessado em [17062020].
4. Riera R, Bagattini AM, Pachito DV, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, *et al.* **Heparina para Covid-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em:https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/17/heparinas-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19/. Acessado em [17/06/2020].
5. Guvenmez O, Keskin H, Ay B, Birinci S, Kanca MF. **The comparison of the effectiveness of lincocin® and azitro® in the treatment of covid-19-associated pneumonia: A prospective study**. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2020 Jun 3;27(S Pt 1):e5-e10. doi: 10.15586/jptcp.v27iSP1.684.
6. Dastana F, Nadjic SA, Saffaeid A, Marjanie M, Moniric A, Jamaati H, *et al.* **Subcutaneous administrationof interferon beta-1a for COVID-19: A noncontrolled prospective trial**. International Immunopharmacology (2020) Doi: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106688
7. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Della-Torre E, Angelillo P, Tomelleri A, *et al.* **GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study**. Lancet Rheumatol 2020. Doi: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30170-3

8. Hernandez-Mora MG, Úbeda A C, Pérez LP, Álvarez FV, Álvarez BA, Rodríguez Nieto MJ *et al.* **Compassionate Use of Tocilizumab in Severe SARS-CoV2 Pneumonia**. When late administration is too late. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20130088
9. Chen D, Yang B, Zhang Y, Chen L, Wei L, MD, Zhang W, *et al.* **Withdrawing mycophenolate mofetil in treating a young kidney transplant recipient with COVID-19**. Medicine 2020;99:24(e20481). Doi: http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000020481
10. Hong SI, Ryu BH, Chong YP, Lee S, Kim S, Kim HC, Hong KW, Bae IG, Cho OH. **Five severe COVID-19 pneumonia patients treated with triple combination therapy with lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, and interferon β-1b**. Int J Antimicrob Agents. 2020 Jun 13:106052. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106052.
11. Parikh R, Wilson C, Weinberg J, Gavin D, Murphy J, Reardon CC. **Inhaled nitric oxide treatment in spontaneously breathing COVID-19 patients**. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. Disponível em: https://doi.org/10.1177/1753466620933510
12. Huang J, He Y, Su Q, Yang J. **Characteristics of COVID-19 Clinical Trials in China Based on the Registration Data on ChiCTR and ClinicalTrials**.gov. Drug Des Devel Ther. 2020;14:2159-2164 https://doi.org/10.2147/DDDT.S254354
13. CJ Jorgensen S, LY Tse C, Burry L, Dresser LD. **Baricitinib: A review of pharmacology, safety and emerging clinical experience in COVID-19**. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther [Internet]. 2020 Jun 15;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/phar.2438
14. Mahase E. **Hydroxychloroquine for covid-19: the end of the line? BMJ**. 2020; 369. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.m2378
15. Kim J-W, Kim EJ, Kwon HH, Jung CY, Kim KC, Choe J-Y, *et al.* **Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019**. Korean J Intern Med [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32536150
16. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (18 de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	13/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.